

Hépatite C chronique

Stratégies thérapeutiques

D. Arfaoui



COLLEGE DE MALADIES INFECTIEUSES
Mars 2009

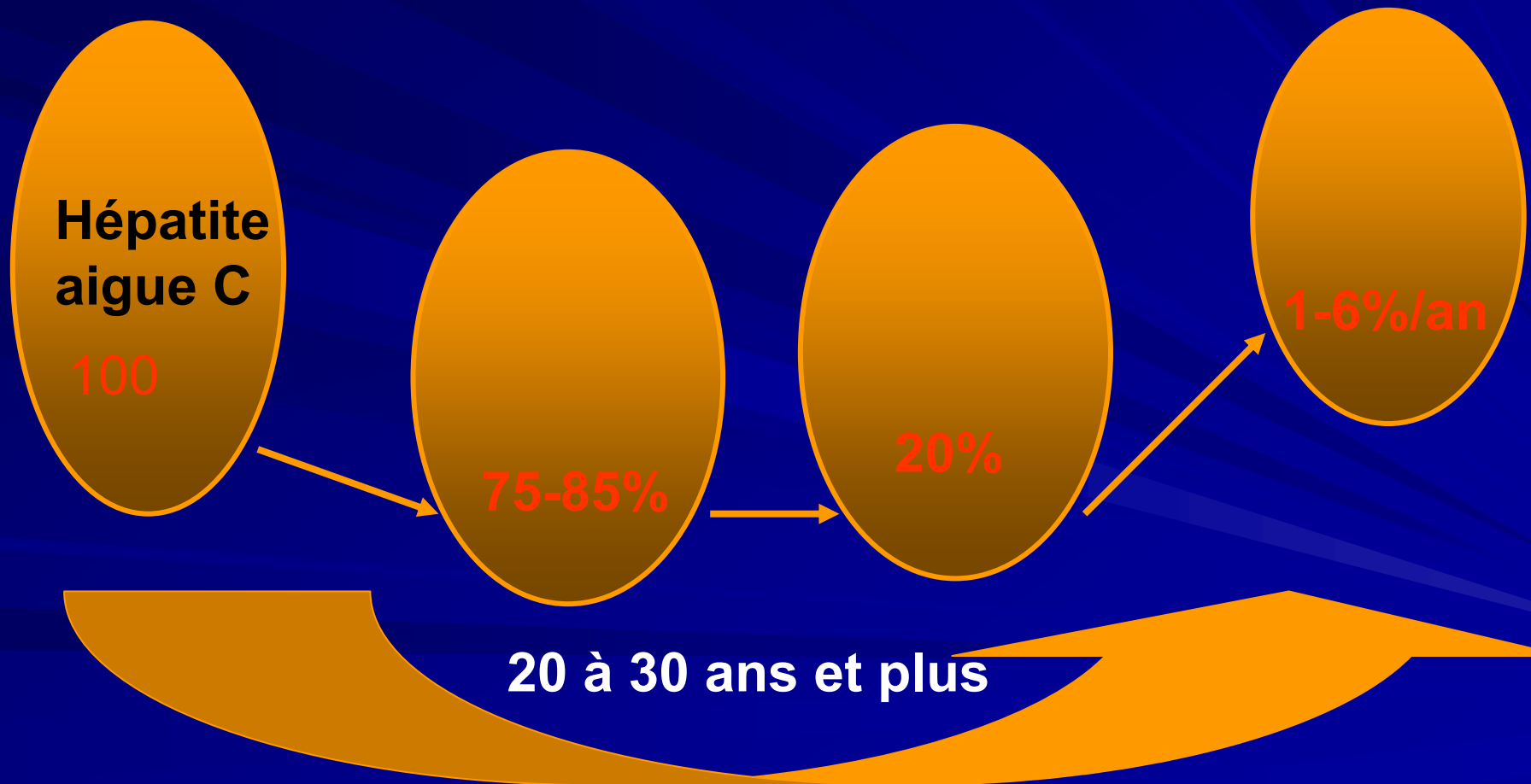
Introduction

Dans le monde : 3 %

En Tunisie: 1,6 %



Histoire naturelle de l'infection par le VHC



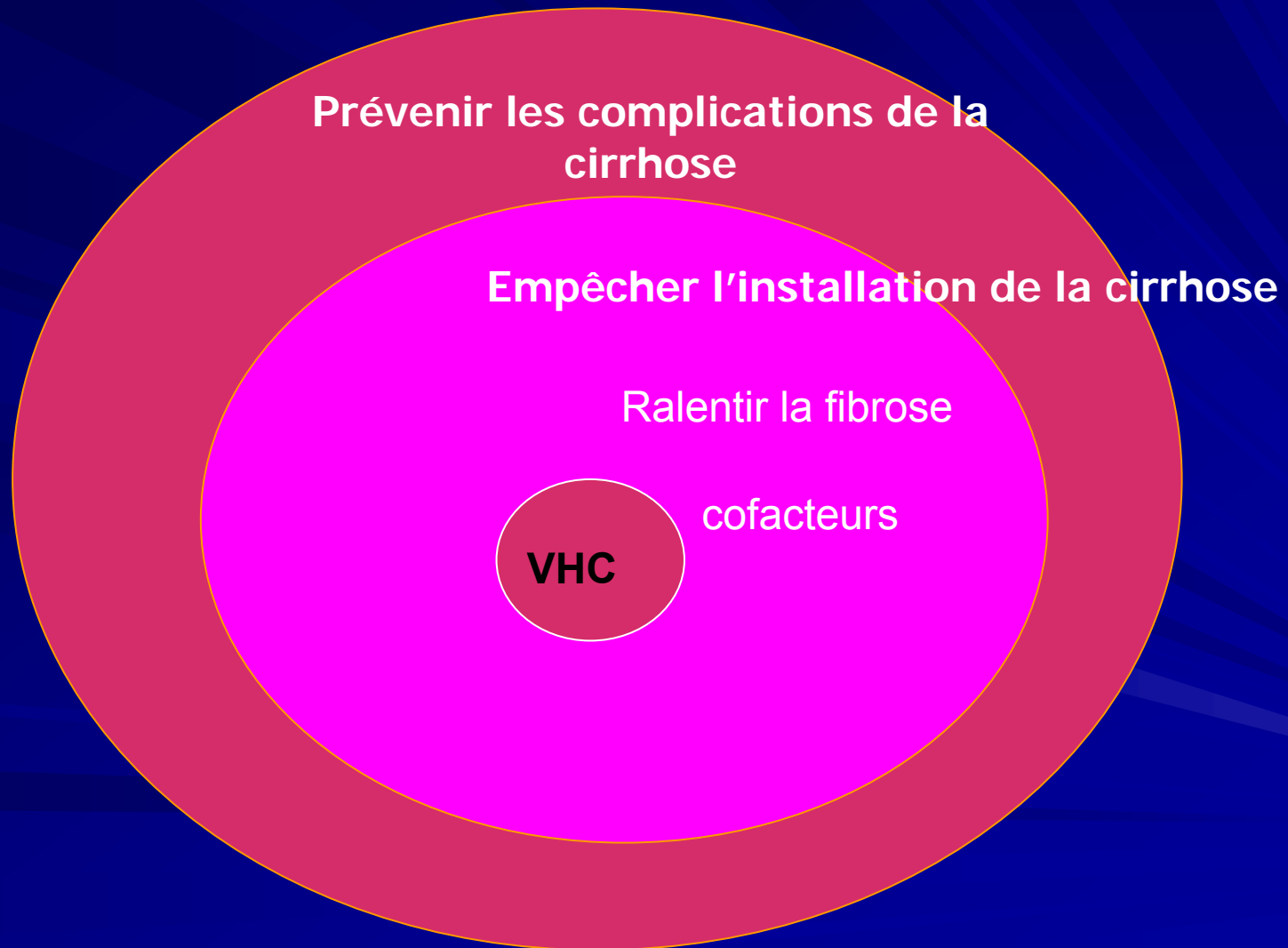


- Hépatite chronique c est une **maladie curable**
- L'infection par le VHC peut être éradiquée

Suivi à long terme des répondeurs virologiques prolongés

	Mc Hutchison (EASL 2005)	Swain (EASL 2007)
Nbre de malades	997	492
Suivi moyen	4,1 ans	5,6 ans
ARN indétectable	989 (99,2%)	487 (99%)
Rechute	9	5
Délai de rechute	2ans (1,1-2,9)	<2 ans

Objectifs du traitement



Quels malades doit-on traiter

- Infection chronique par le VHC
- Présence de l'ARN viral dans le sérum

Qui traiter

Evaluation des lésions histologiques du foie

- Facteurs individuels
- Facteurs virologiques
- Effets secondaires

Quels malades doit-on traiter

**Hépatite chronique
modérée (F2 ou F3)**

**Hépatite chronique
sévère (cirrhose : F4)**

- Hépatite chronique minime (F0 ou F1)
- Transaminases normales

Traiter



Surveillance



Bilan pré-thérapeutique

- Enquête clinique
- Bilan biologique
- Bilan virologique
- Bilan immunologique
- Ponction biopsie du foie



Enquête clinique

- âge, sexe, contexte socio-familial
- Antécédents personnels:
 - anomalies thyroïdiennes,
 - troubles neuro-psychiatriques (épilepsie, dépression)
 - manifestations auto-immunes
 - traitements en cours : contraceptif, psychotrope, antihypertenseur, antidiabétiques , hypolipémiant
- Statut vaccinal vis-à-vis du virus de l' hépatites B
- Signes extra-hépatiques
- Des signes de cirrhose
- Recherche d'une comorbidité (index de masse corporelle élevé, signes d'imprégnation alcoolique)

Bilan décisionnel

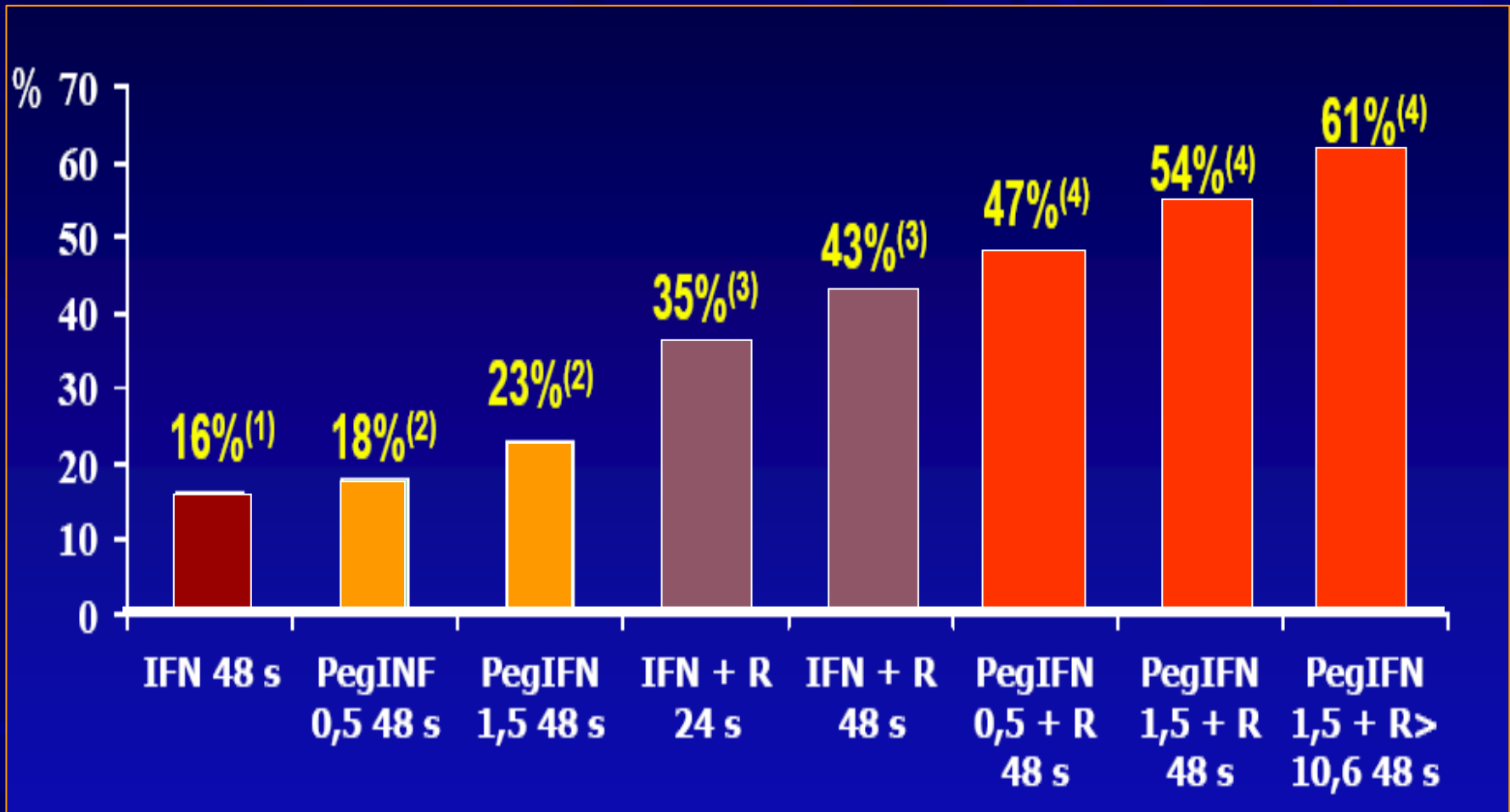
- Bilan biologique: transaminases, Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine, TP, NFS
- Détermination du génotype viral
- Charge virale
- Recherche d'une comorbidité
 - sérologie VIH ; sérologie VHB
 - dosage de la TSH et recherche d'AC. anti-thyropéroxydase ;
 - recherche d'AC.anti-nucléaires, anti-muscle lisse et anti-LKM1
 - créatininémie et protéinurie ; glycémie et bilan lipidique,
 - ferritinémie et une mesure du coefficient de saturation de la transferrine.
- Echographie abdominale

Ponction Biopsie du Foie



- Indispensable dans la majorité des cas
 - Etablissement du score de METAVIR
- Non indispensable = décision thérapeutique ne dépend pas du résultat histologique
 - infection par un virus de génotype 2 ou 3
 - femme ayant un projet de grossesse
 - cryoglobulinémie symptomatique
 - co-infection VHC-VIH lorsque l'indication du traitement antirétroviral peut être différée
- Marqueurs biologiques de fibrose= alternative à la PBF

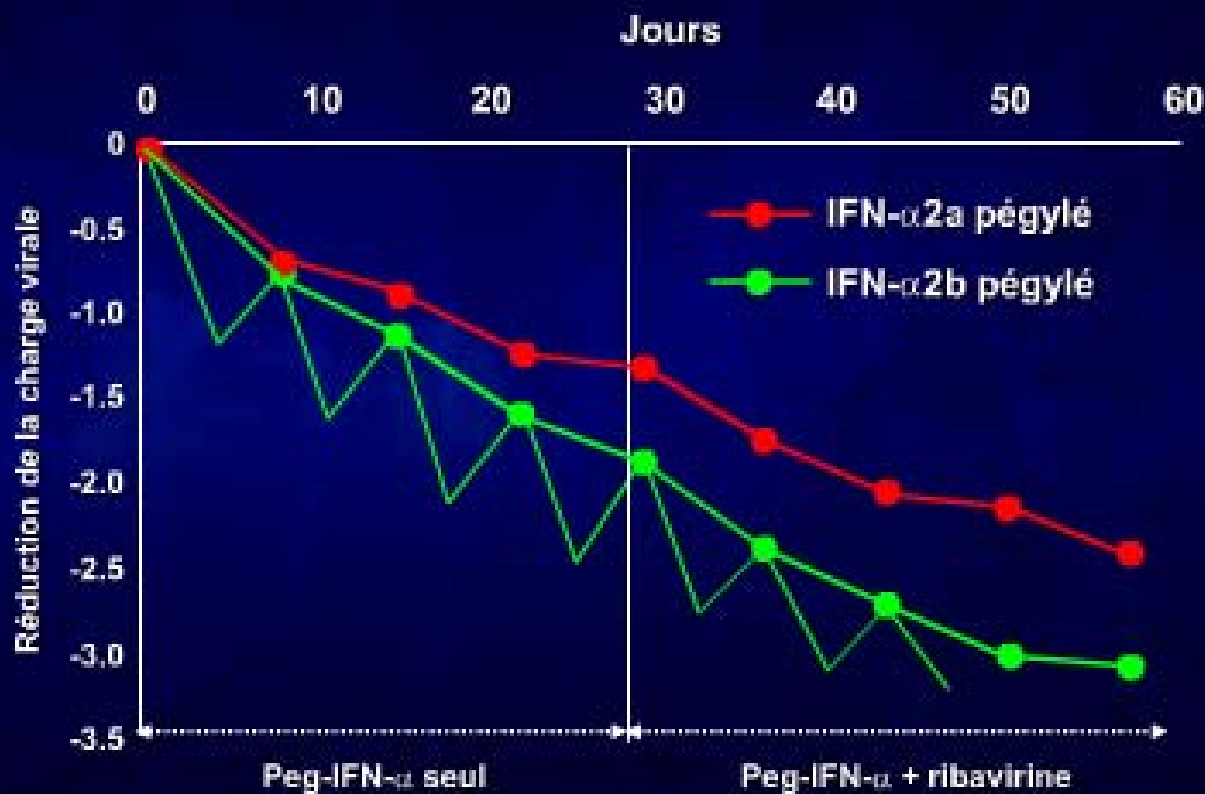
Évolution de la réponse virologique



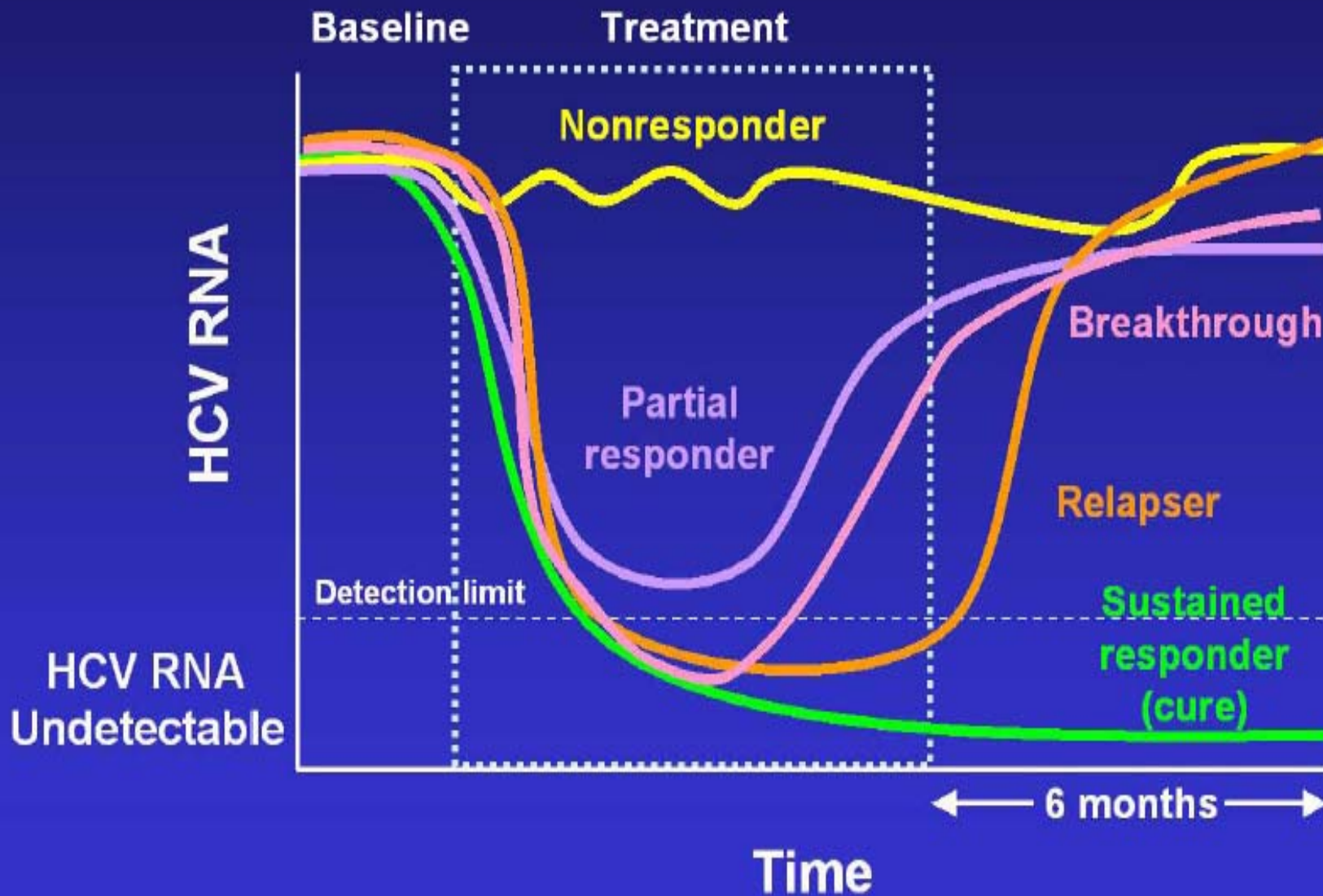
(1) Interféron standard ; (2) Lindsay. Hepatology 2001

(3) Poynard . Lancet 1998 ; (4) Manns. Lancet 2001

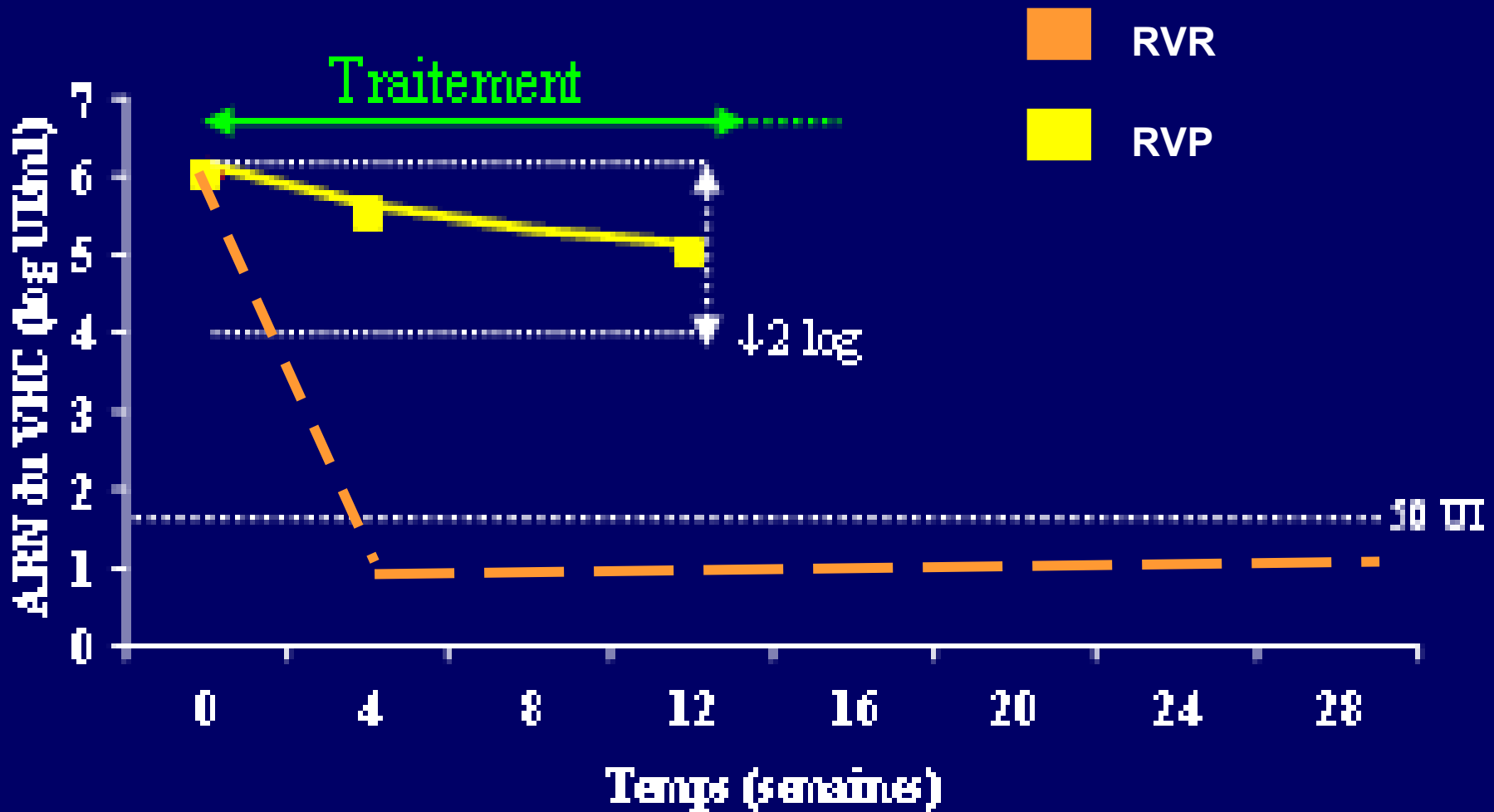
Etude comparative: Interféron pégylé seul et Interféron pégylé + Ribavirine



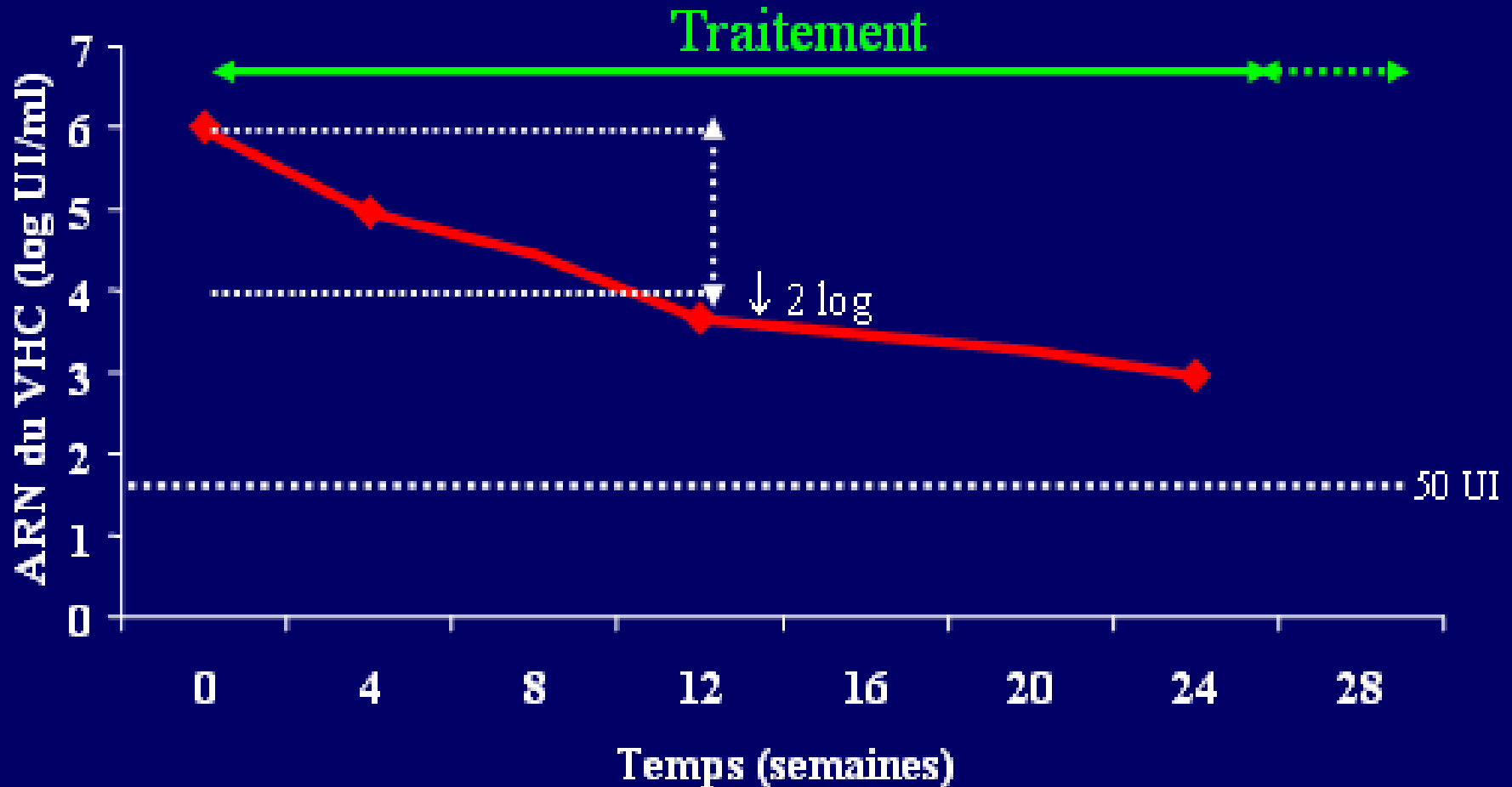
Définition des réponses au traitement



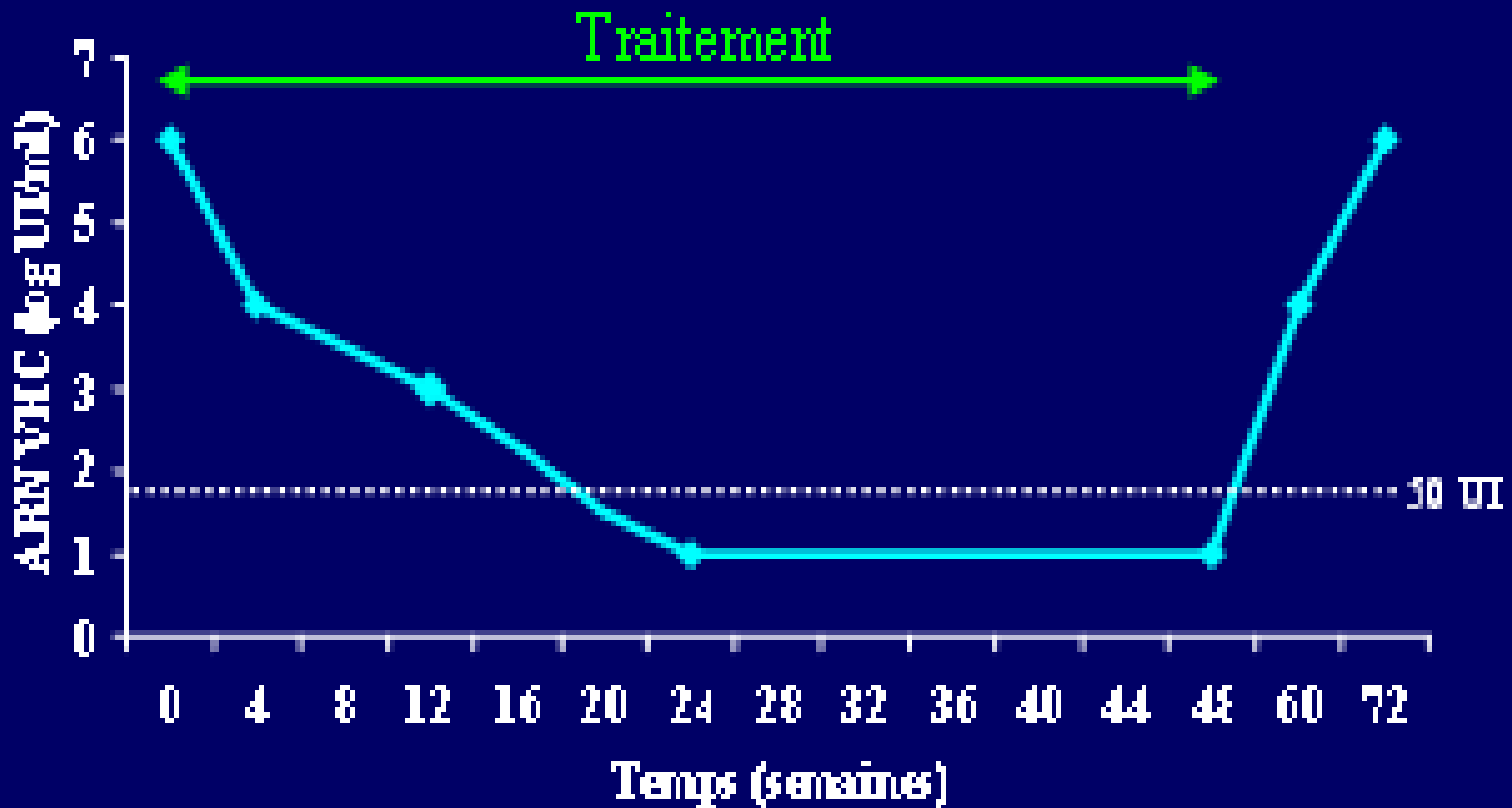
Réponse virologique



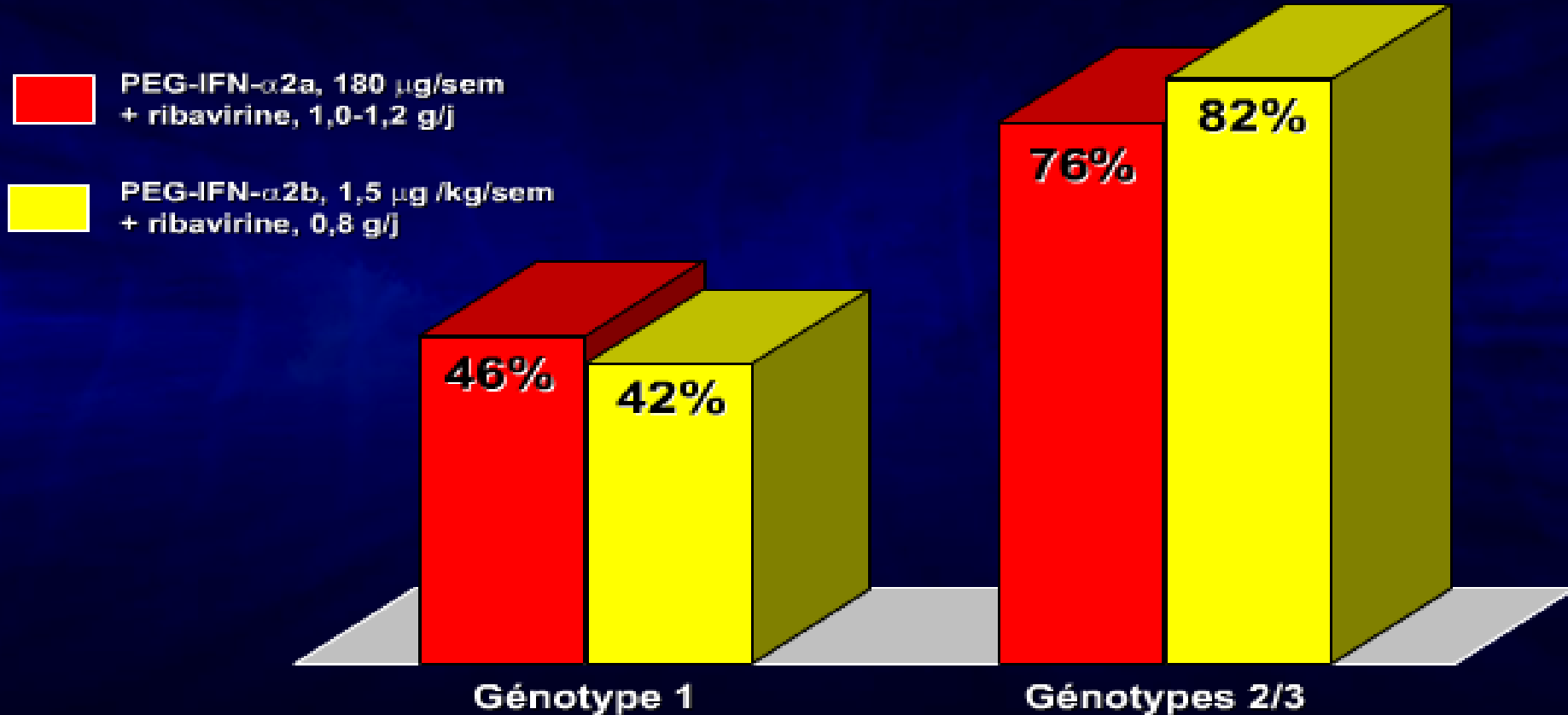
Echec du traitement



Rechute



Réponse virologique prolongée



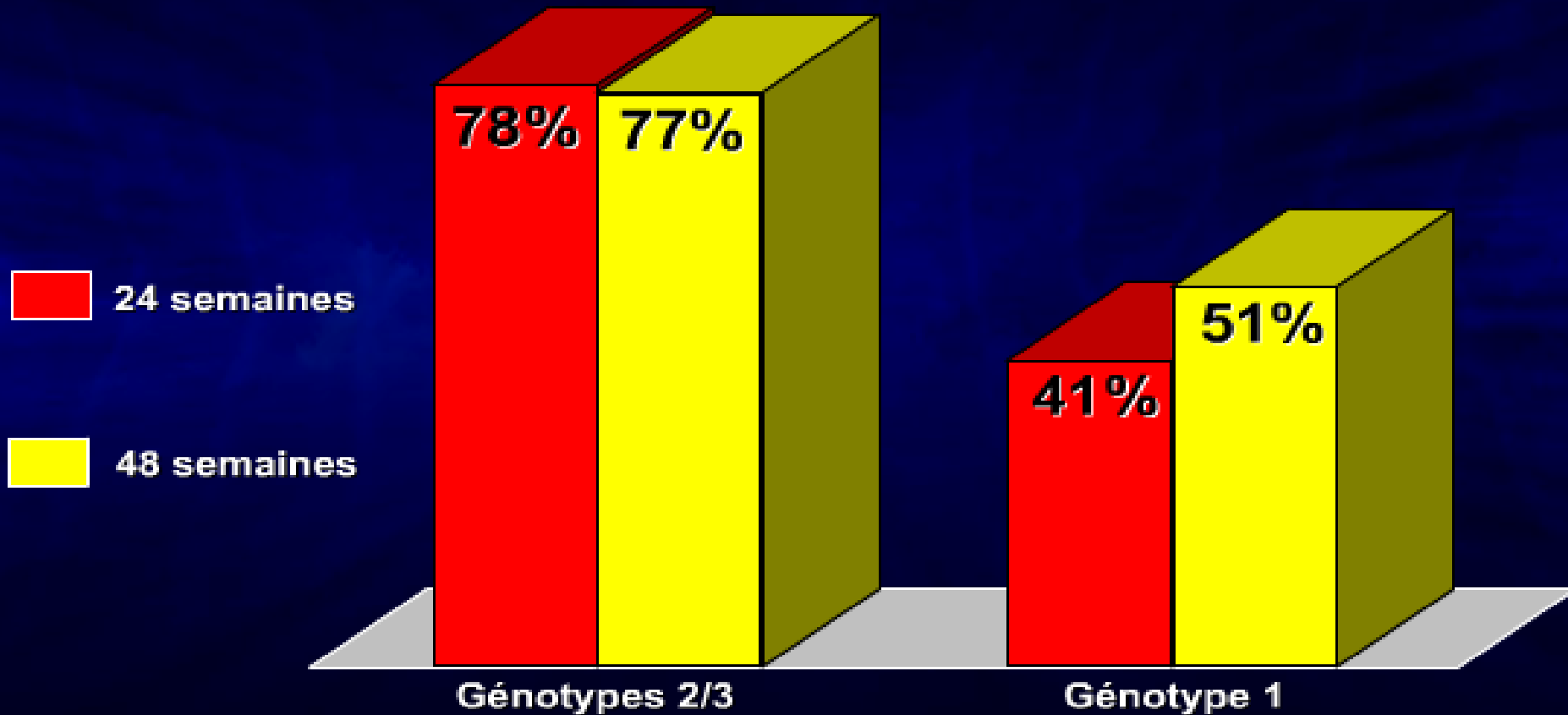
IFN pégylé + Ribavirine : 48 semaines

1- Manns. Lancet 2001

<http://www.infectiologie.org.fr>

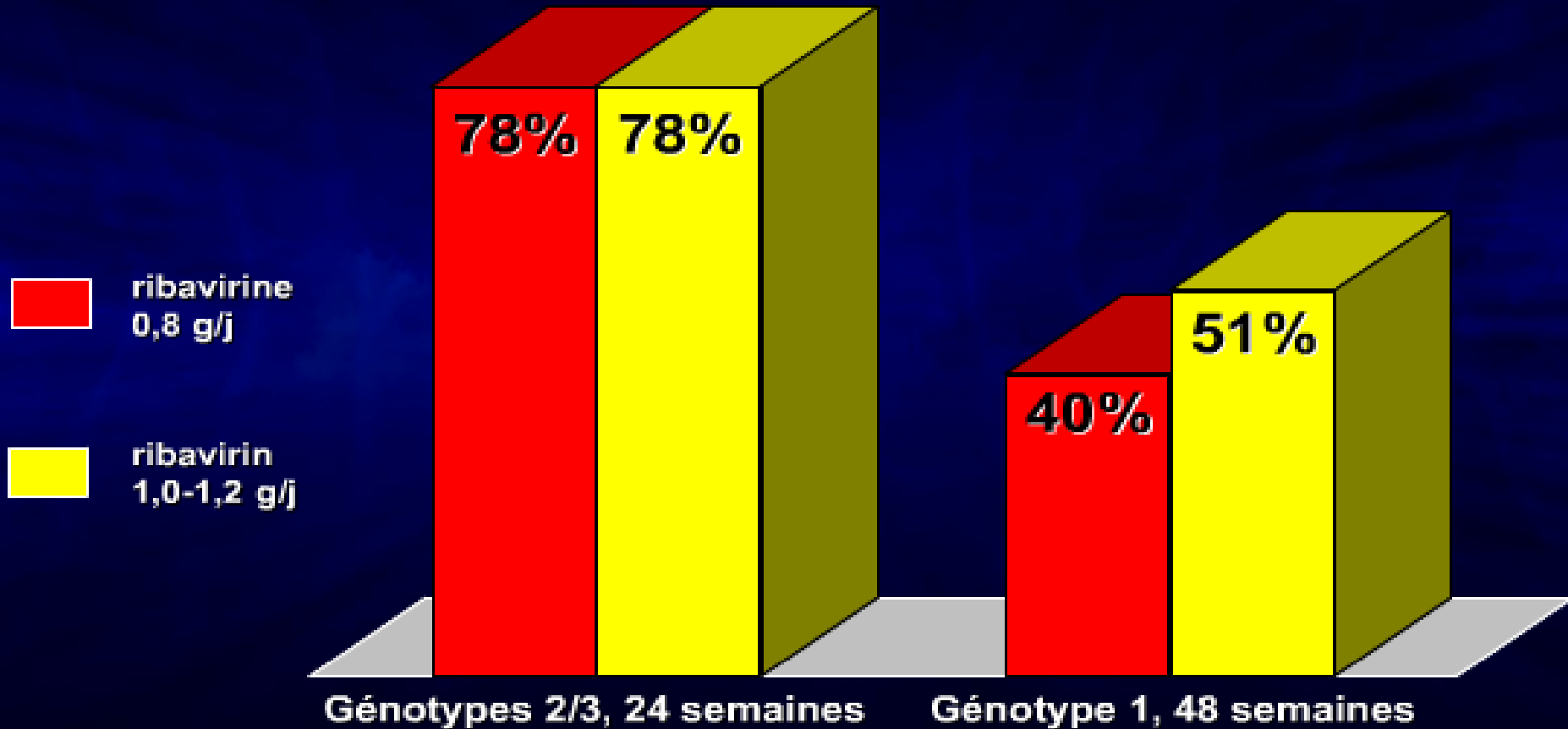
2- Fried. N.England J Med 2002

Adaptation de la durée de traitement



INF pégylé- 2a + Ribavirine: 0.8 – 1. 2 g/j

Adaptation de la dose de Ribavirine



IFN PEG + Ribavirine

■ Posologie

– IFN PEG:

- alpha-2b : 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sem}$

- alpha -2a : 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$

– Ribavirine :

- 800 mg/j en dessous de 65 kg

- 1000 mg entre 65 et 85 kg

- 1200 mg au-delà de 85 Kg

Algorithme du traitement

VHC + ; ARN+

Génotype 2; 3

Génotype 1; 4; 5; 6

Bithérapie : 6 mois

PBF ou Fibrotest

Fibrose \geq F2

Fibrose F0; F1

Bithérapie : 12 mois

Surveillance

Surveillance durant le traitement

- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement
- Moyens de surveillance
 - **Clinique**
 - Biochimique
 - virologique

Recherche des effets secondaires

■ Plus fréquents:

- fatigue, syndrome pseudo grippal, troubles intestinaux
- anomalies hématologiques
- manifestations dermatologiques
- manifestations neuro-psychiques

■ Plus rarement :

- manifestations auto-immunes, thyroïdiennes,
- manifestations pulmonaires ,cardiaques
- manifestations ophtalmologiques

Tolérance du traitement



- Diminution de la posologie : 33 à 42 % des cas
- Arrêt des traitements : 10 à 13 % des cas
- Information du malade et de sa famille avant de commencer le traitement

Surveillance durant le traitement

- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement
- Moyens de surveillance
 - Clinique
 - Biochimique
 - virologique

Suivi durant le traitement

■ Suivi biochimique

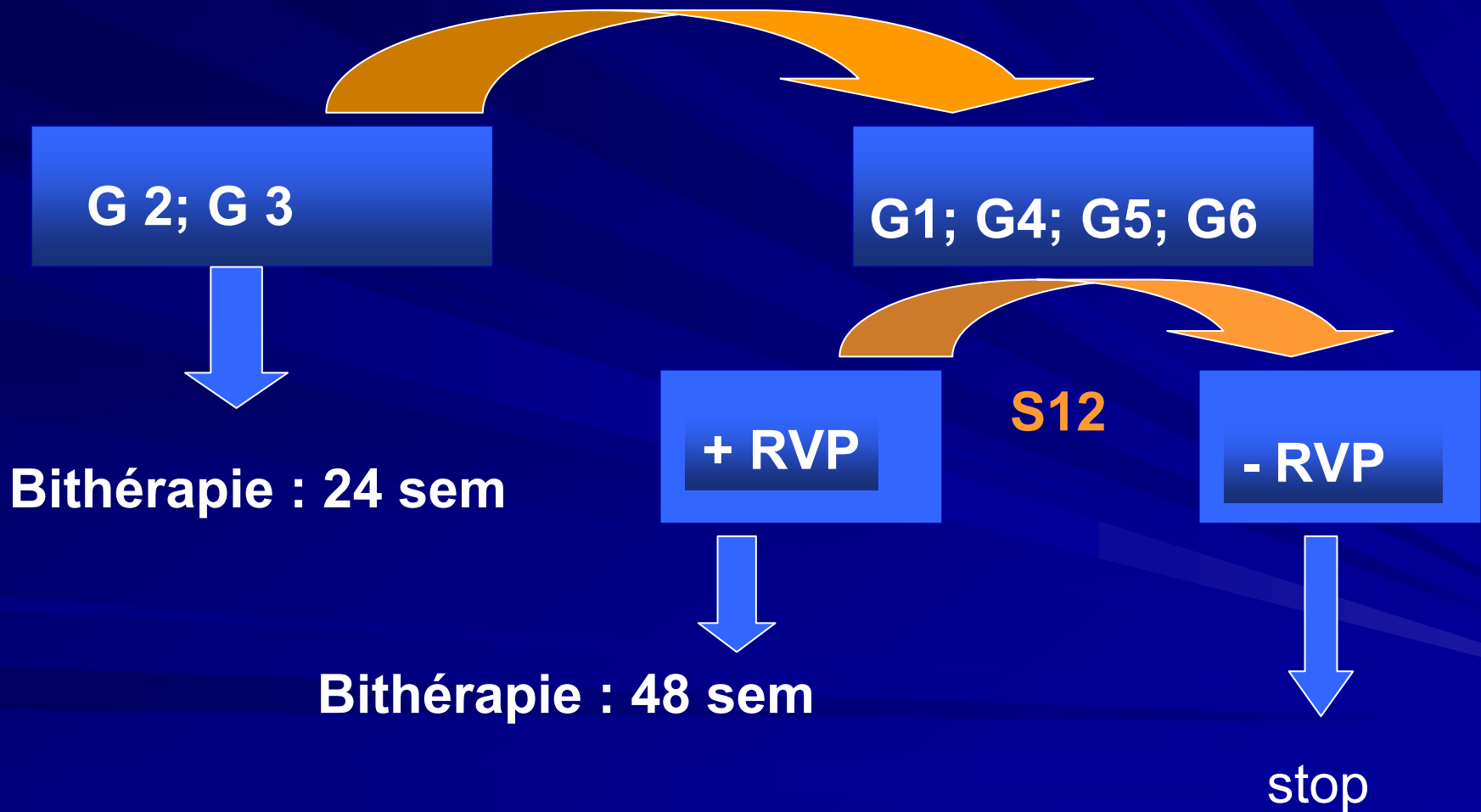
- **S2** : transaminases, NFS
- **Tous les mois** : transaminases, NFS, uricémie, test de grossesse
- **Tous les 3 mois** : TSH, T4
- cryoglobulinémie si symptômes évocateurs

■ Suivi virologique

- **ARN quantitatif** à S12, S24 (G1, G4, G5, G6)
- **ARN qualitatif** en fin de traitement

Suivi virologique

Schéma standard



Suivi après arrêt du traitement

■ Suivi biochimique

- transaminases tous les 2 mois pendant 6 mois
- TSH et T4 à 6 mois
- Test de grossesse /mois pendant 6 mois

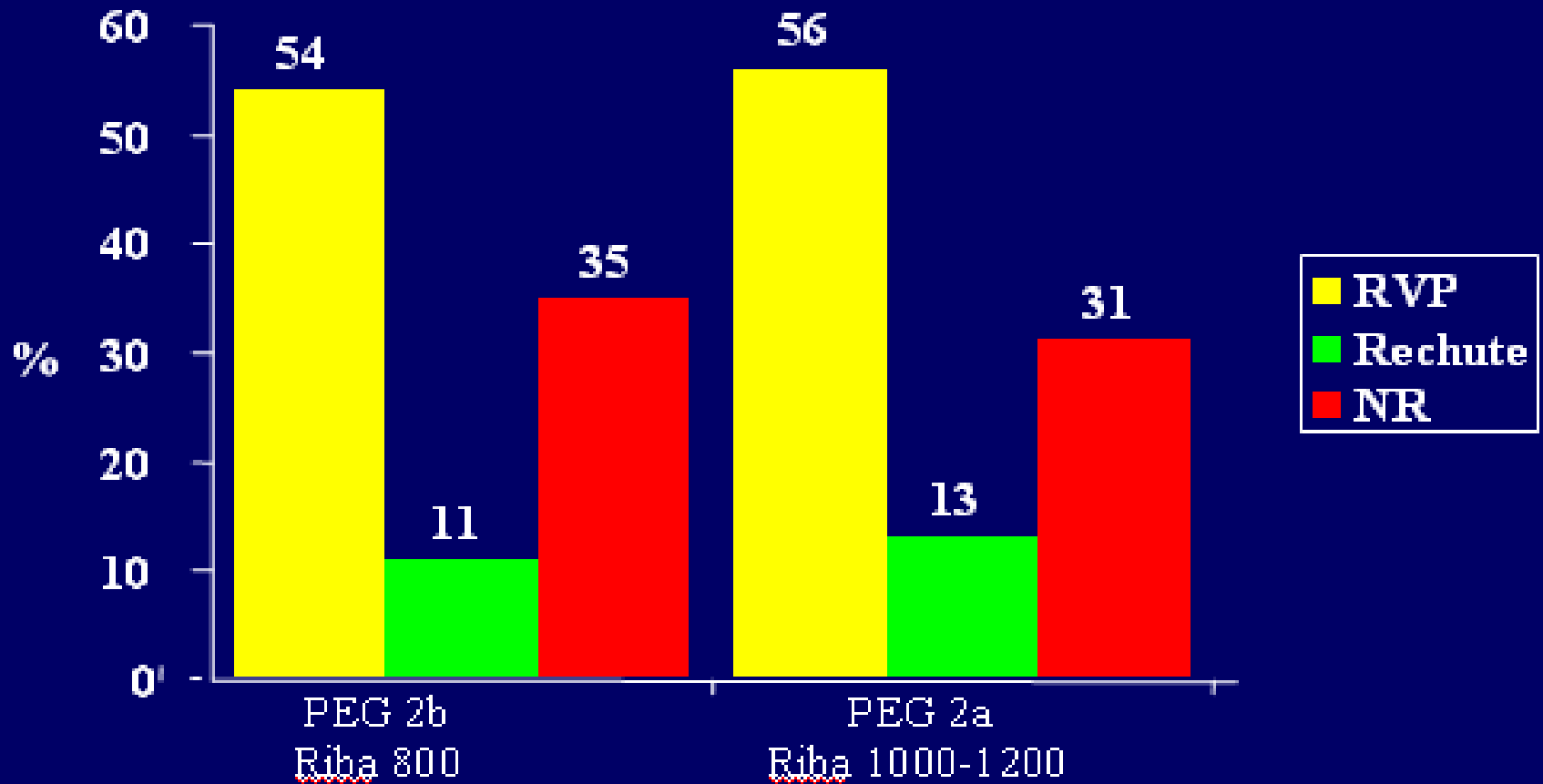
■ Suivi virologique

- ARN qualitatif à 6 mois
- 12 à 24 mois si ARN négative

Echec de la bithérapie

- Facteurs de mauvaise réponse
- Moyens pour prévenir l'échec thérapeutique
- Faut-il proposer un retraitement

Résultats de la bithérapie



Manns. Lancet 2001

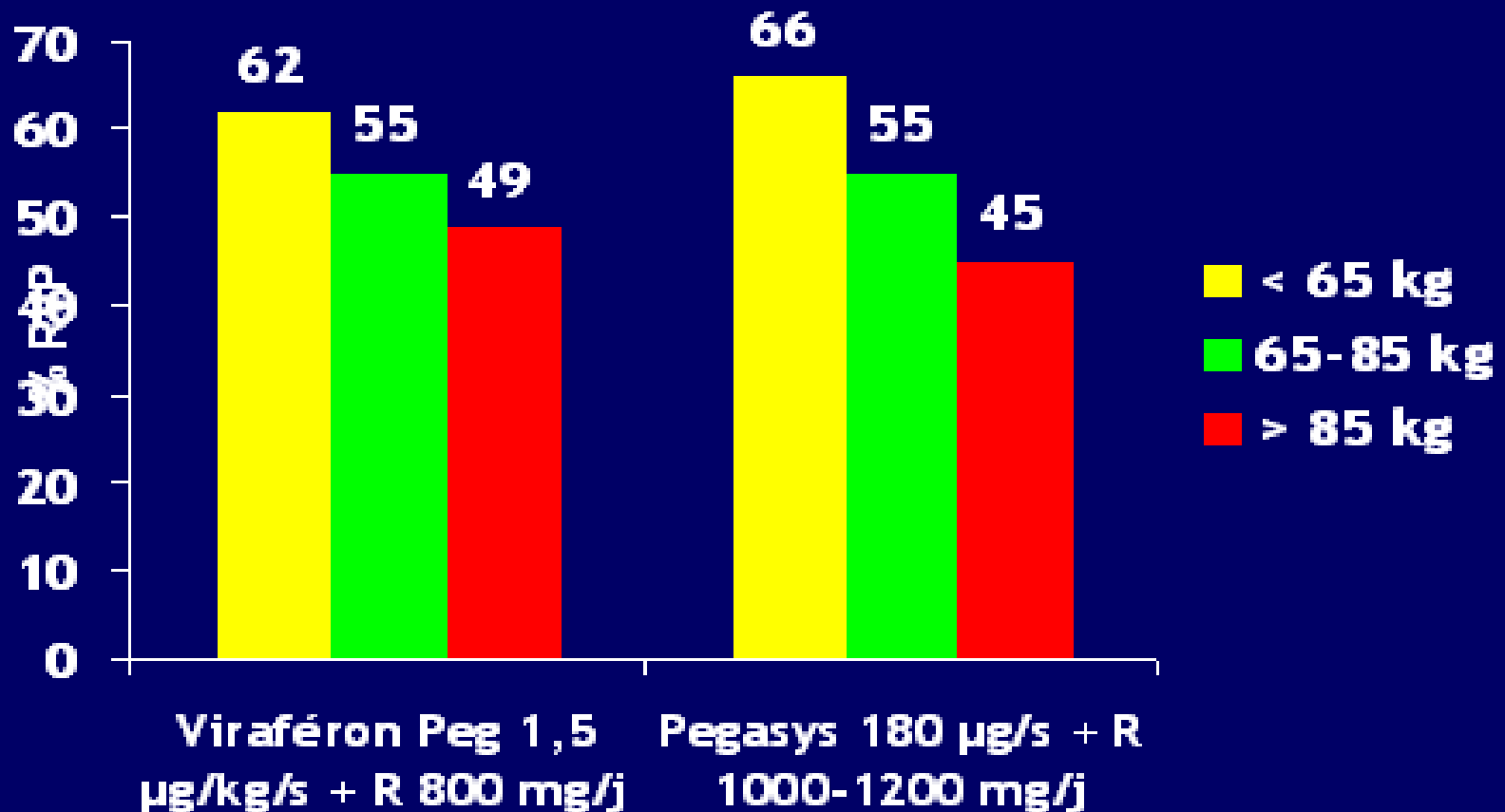
<http://www.infectiologie.org.fr>
Fried. N Engl J Med 2002

Facteurs de mauvaise réponse ou de rechute

- Facteurs liés aux patients
 - Sujets âgés
 - **Surpoids**
 - Insulinorésistance
 - consommation chronique d'alcool
 - L'observance au traitement
- Génotype : G1; G4
- Virémie de départ élevée
- Fibrose avancée ou cirrhose
- Cinétique de la réponse virologique
- Durée de traitement insuffisante

RVP en fonction du poids

Réponse virologique



Manns .Lancet 2001;

<http://www.infectiologie.org.fr>
Fried . N Engl J Med 2002

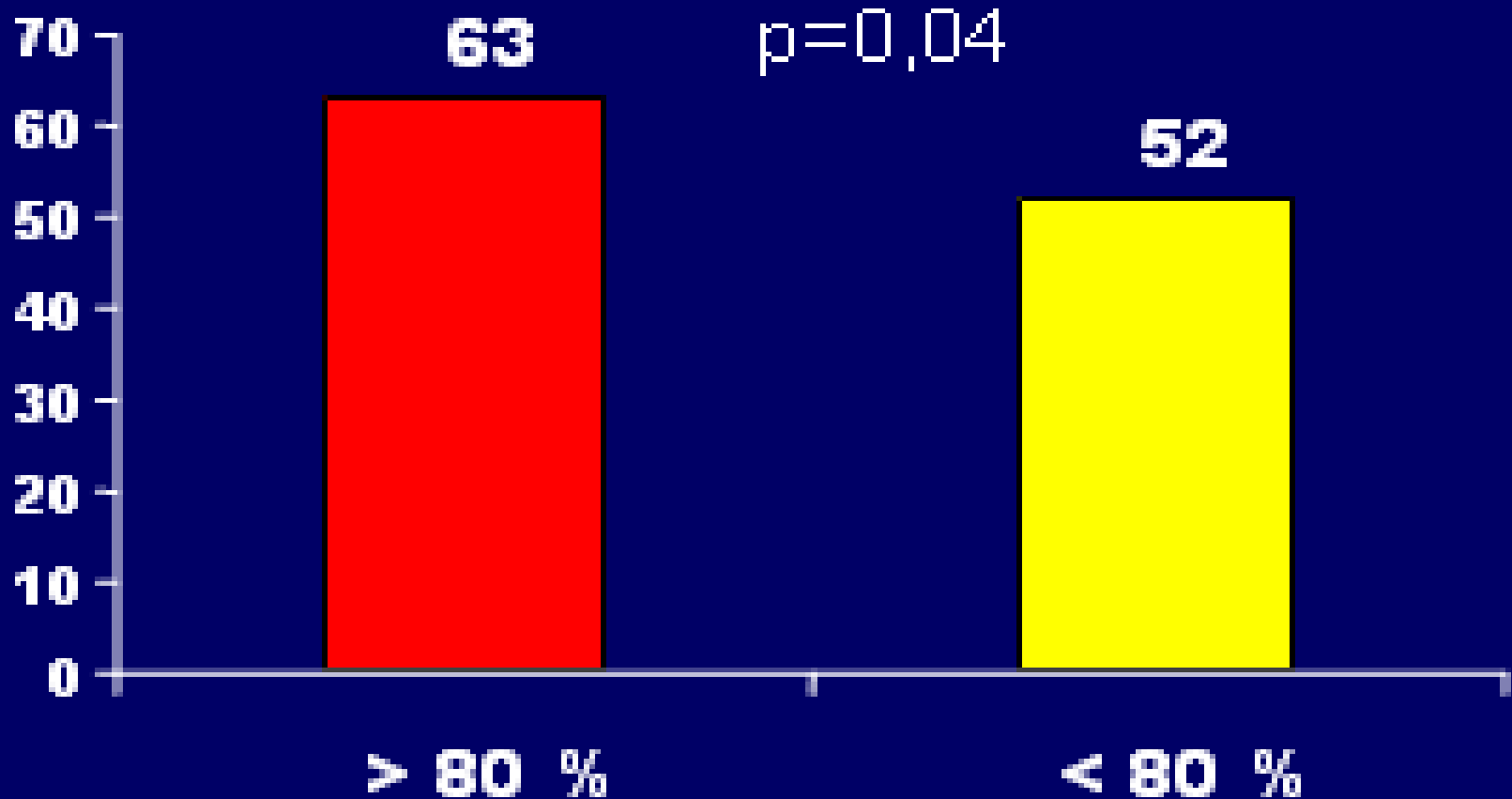
Facteurs de mauvaise réponse ou de rechute

■ Facteurs liés aux patients

- Sujets âgés
- **Surpoids**
- **Insulinorésistance**
- **consommation chronique d'alcool**
- observance au traitement

RVS en fonction de l'observance

Réponse virologique



Facteurs de mauvaise réponse ou de rechute

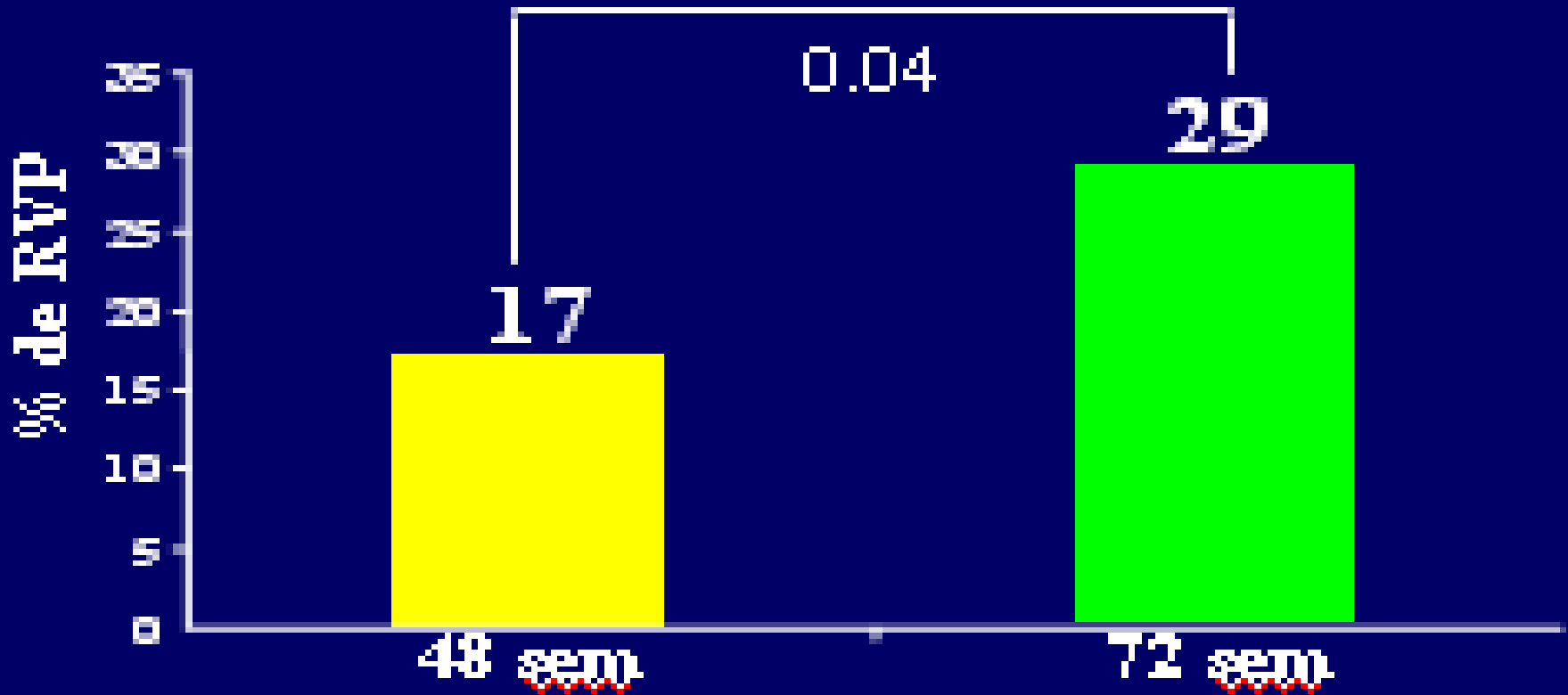
- Facteurs virologiques
 - Génotype : G1; G4
 - Virémie de départ élevée
 - Fibrose avancée ou cirrhose
- **Durée de traitement insuffisante**
- **Cinétique de la réponse virologique**

RVS en fonction de la durée de traitement

Génotype 1

ARN ≥ 50 UI/l à S12

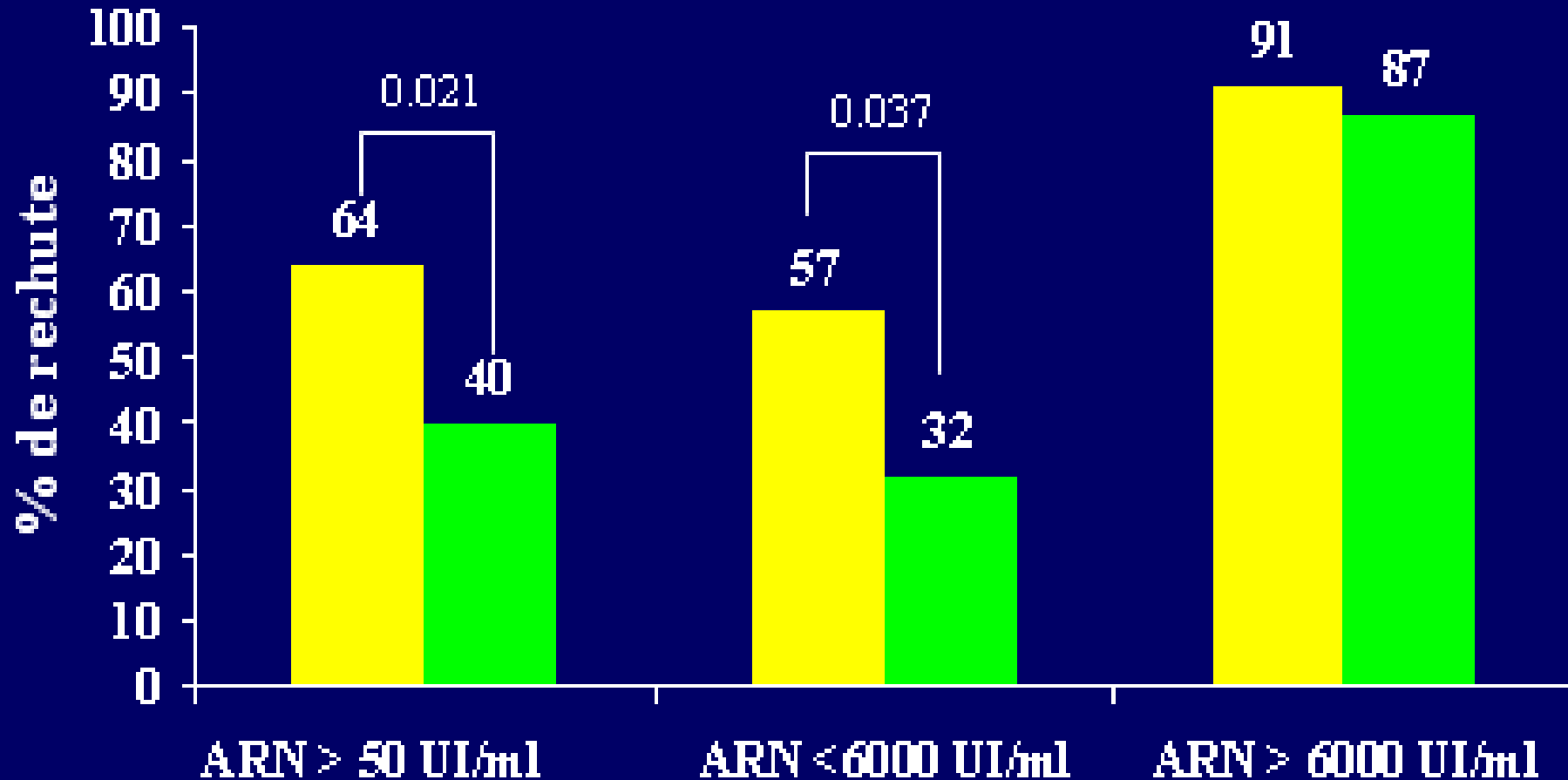
■ 72 sem
■ 48 sem



RVS en fonction de la durée de traitement

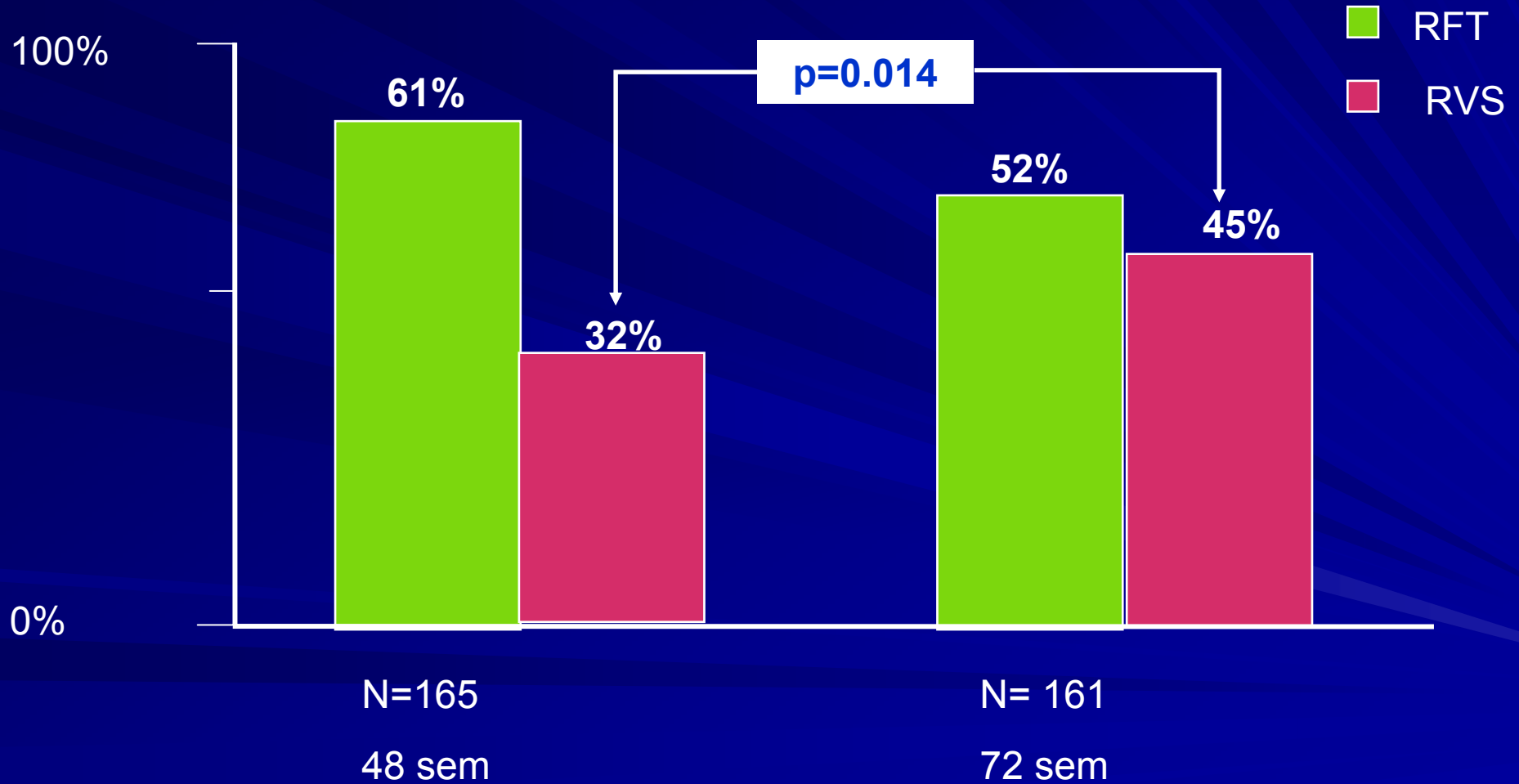
Génotype 1

■ 48 sem
■ 72 sem



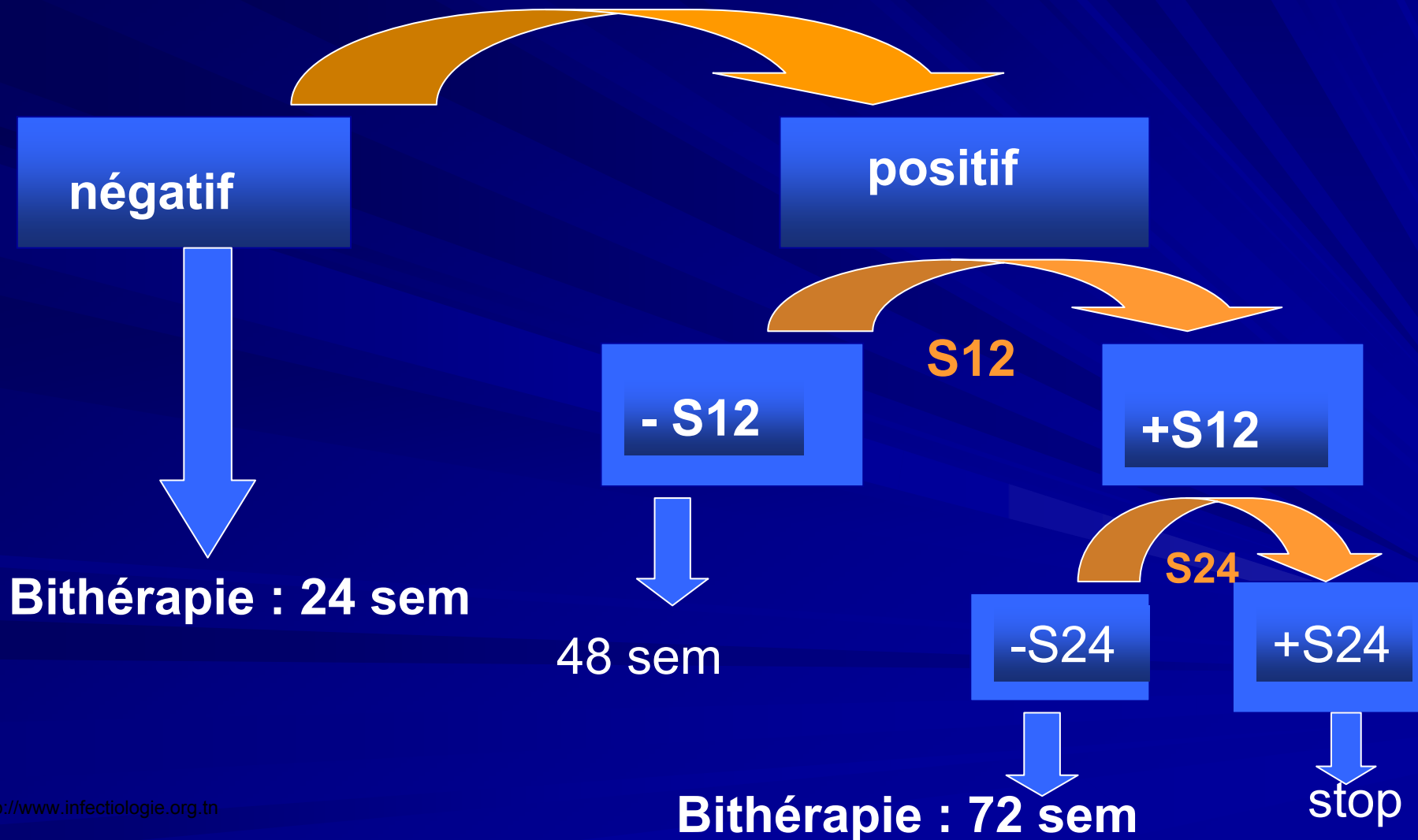
Répondeurs lents

N= 326 G1: ARN positif à S4



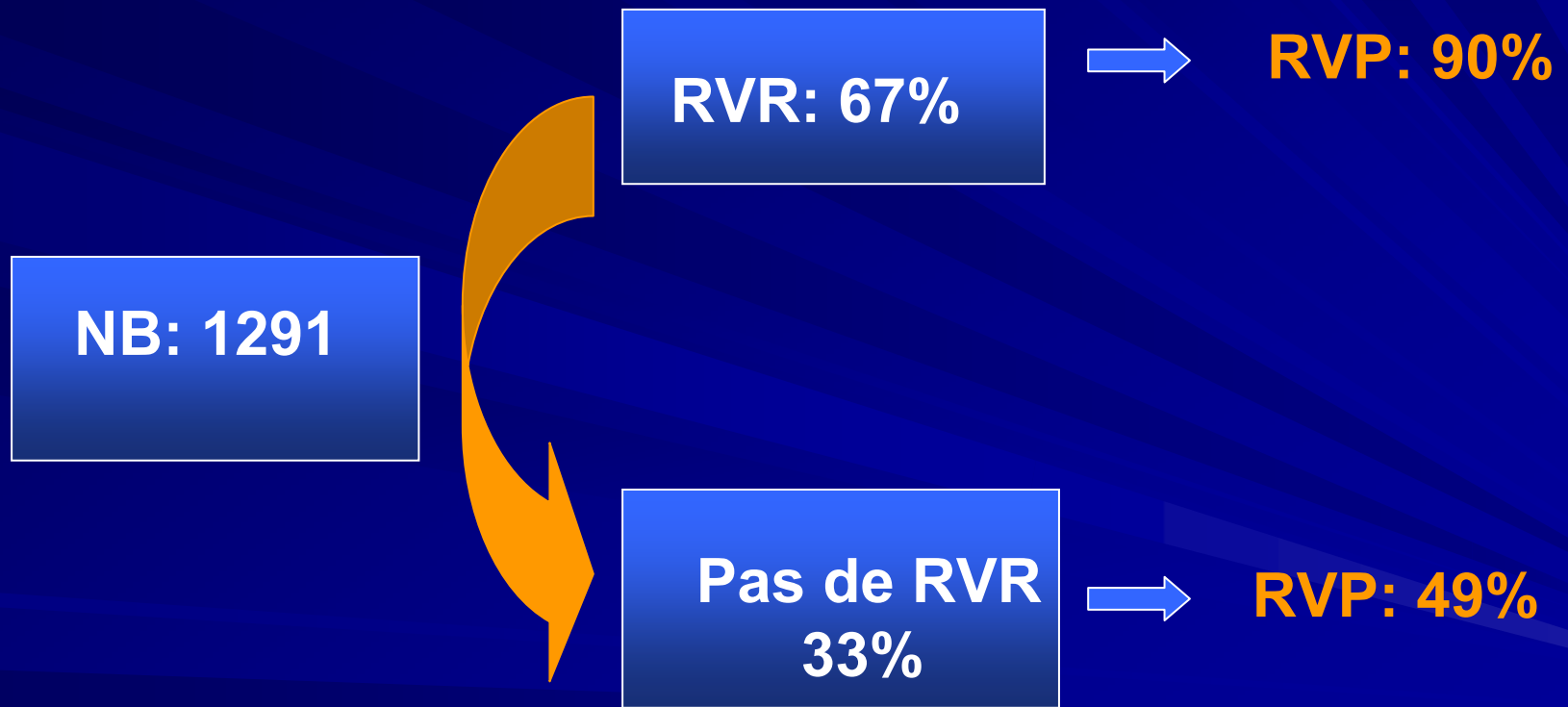
Génotype 1

ARN à S4



RVS en fonction de la réponse virologique rapide à S4

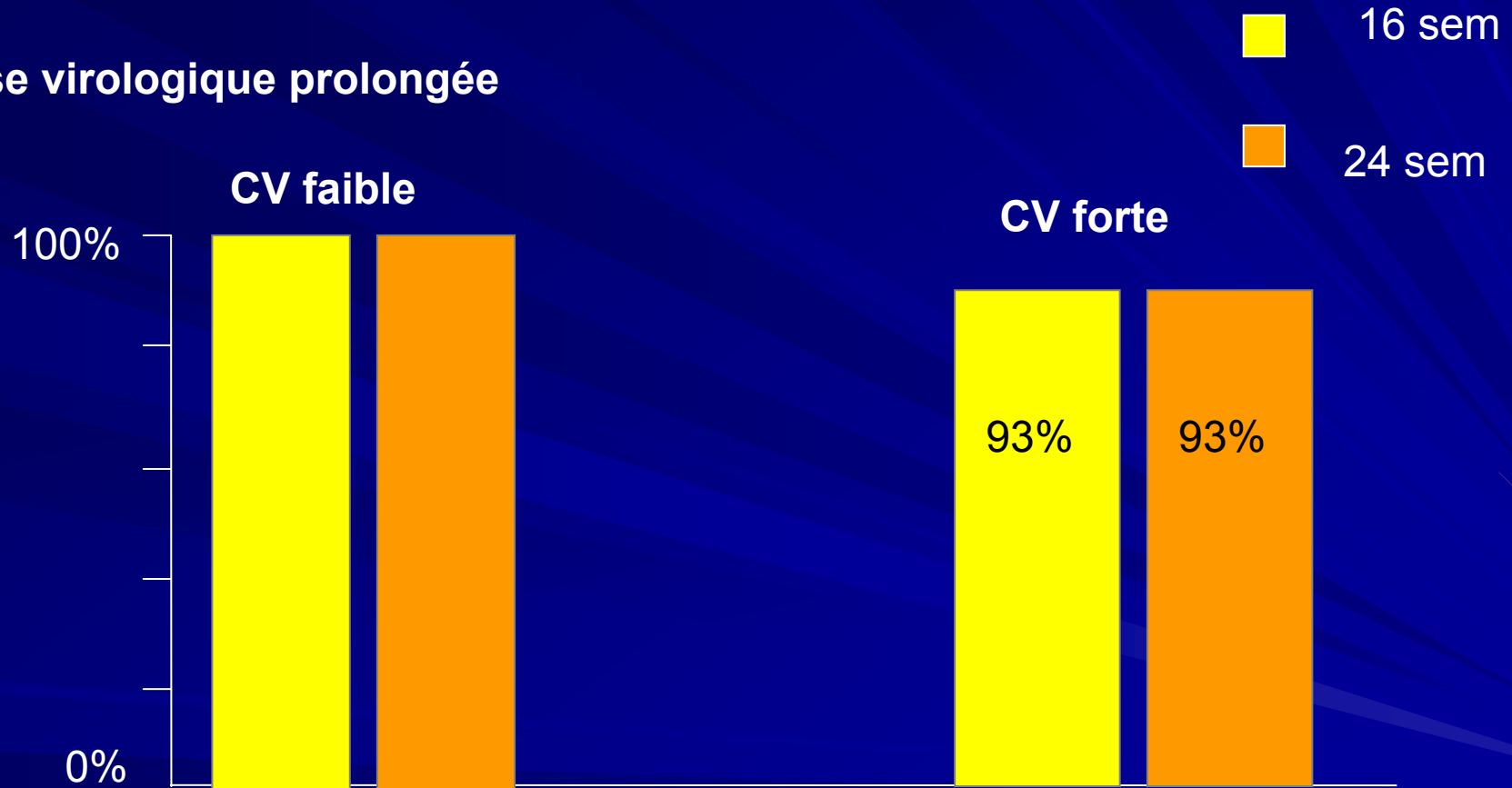
Génotype 2; 3 : 24 sem de bithérapie



Etude comparative : 16 sem versus 24 sem

Génotype 2 : ARN négatif à S4

Réponse virologique prolongée

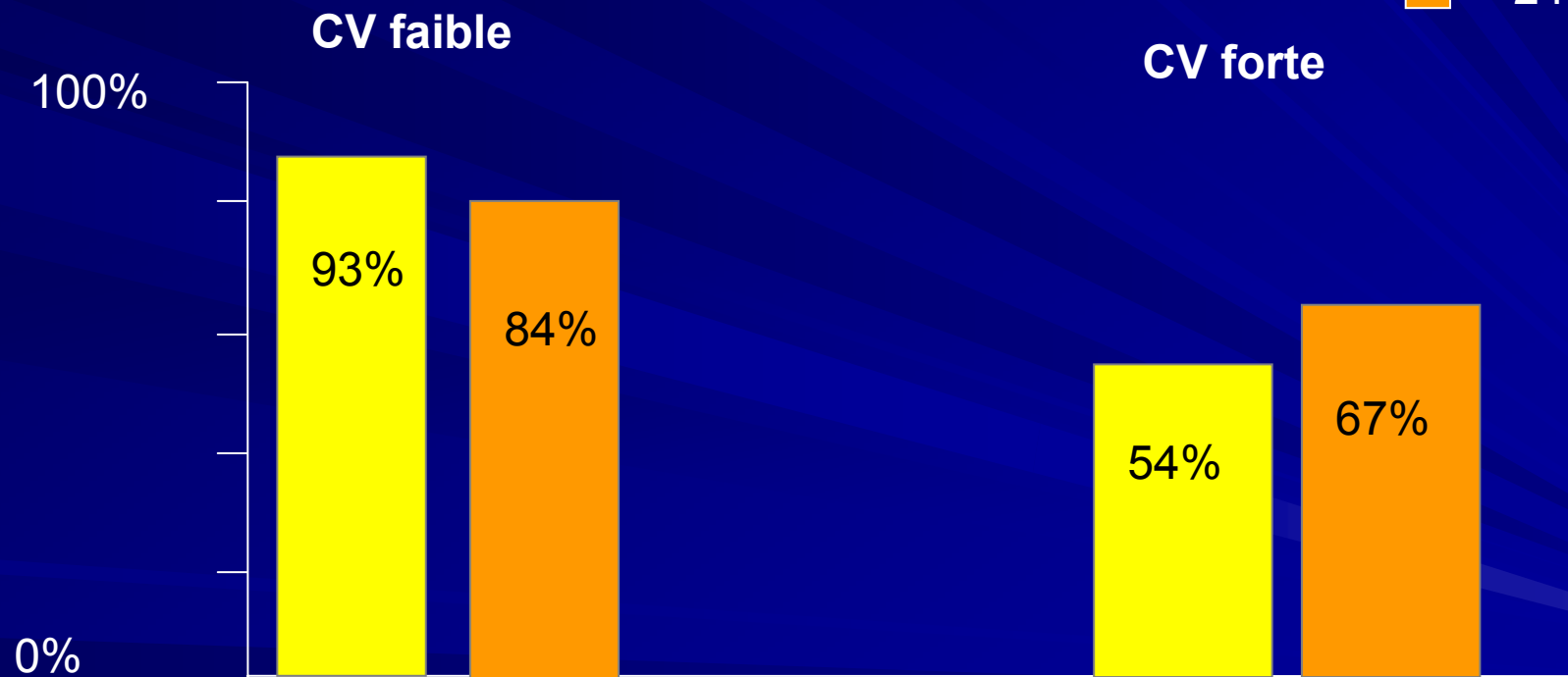


Etude comparative : 16 sem versus 24 sem

Génotype 3 : ARN négatif à S4

Réponse virologique prolongée

■ 16 sem
■ 24 sem



Génotype 2

ARN à S4

ARN -

ARN +



Bithérapie : 16 sem

Bithérapie : 24 sem

Génotype 3

ARN à S4

Fibrose < F3
ARN < 800.000UI/ml

+

ARN -

Fibrose > F3
ARN > 800.000UI/ml

ARN +

Bithérapie : 16 sem

Bithérapie : 24 sem

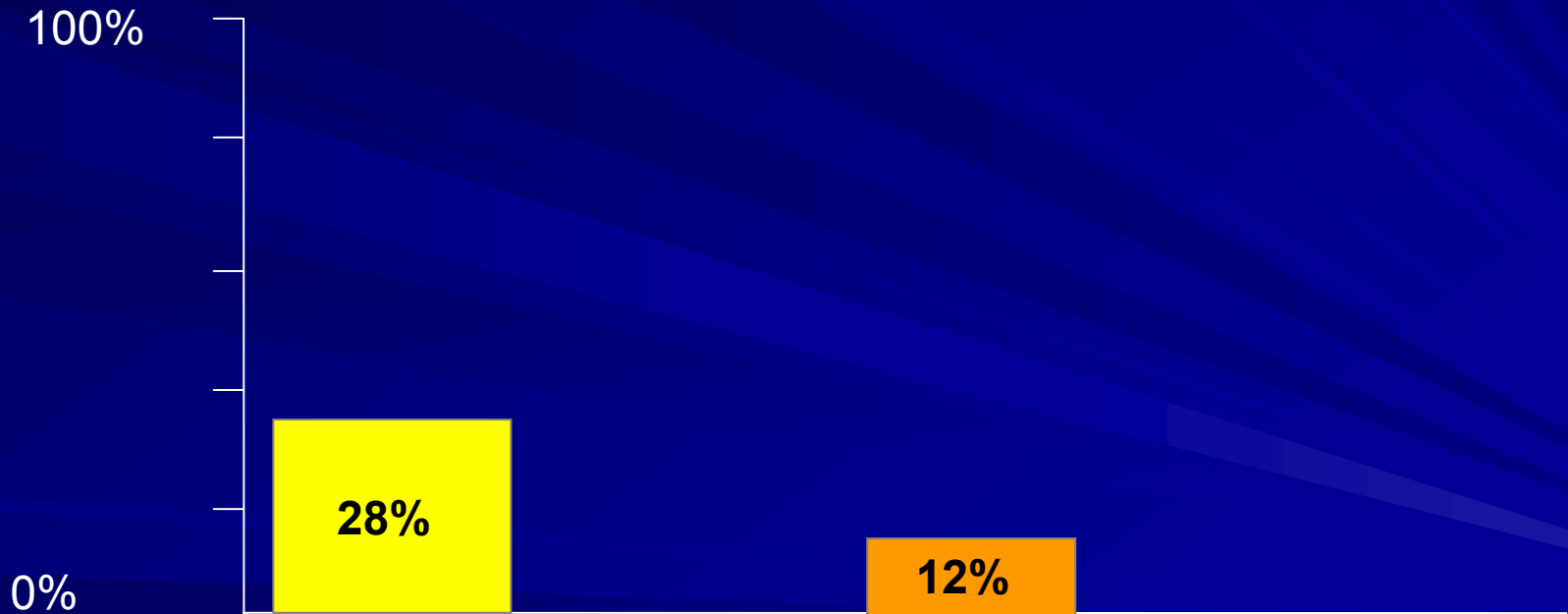
Echec de la bithérapie

- Facteurs de mauvaise réponse
- Moyens pour prévenir l'échec thérapeutique
- Faut-il proposer un retraitement

Retraitement par bithérapie pégylée

Nb= 604 ; Fibrose \geq F2

Réponse virologique prolongée



Interféron standard

219 malades

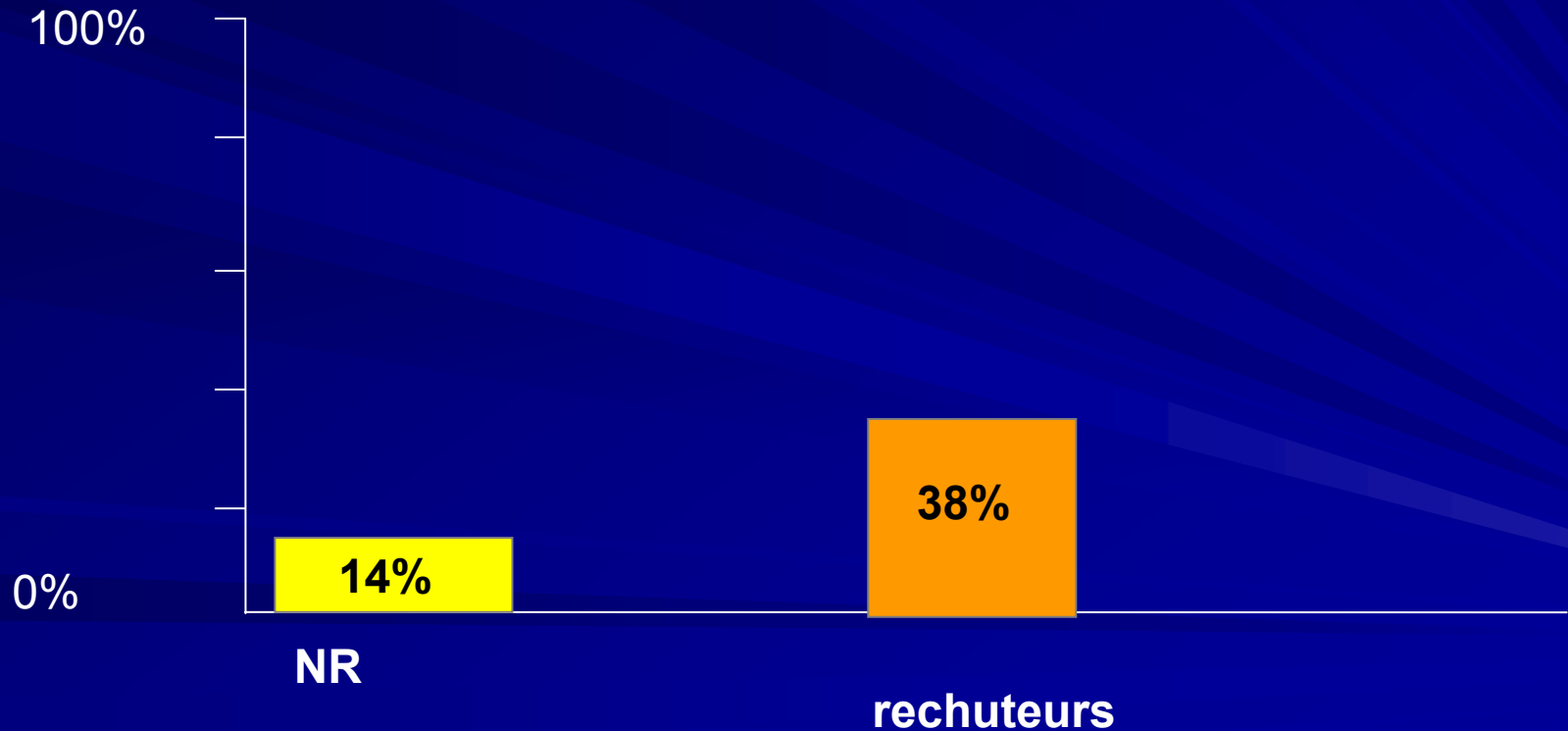
Bithérapie standard:

385 malades

Retraitement par bithérapie pégylée

Nb= 2200 ; Fibrose \geq F2

Réponse virologique prolongée



Retraitement des non répondeurs à une bithérapie pégylée

- Bithérapie pégylée
- Retraitement par induction
- Autres molécules:
 - Amantadine
 - IMPDH inhibiteurs.
 - Interleukines
 - Anti-protéases
 - Anti-polymerase
 - Thymosine
 - Anti-IRES

Conclusion

- Lutter contre les co-morbidités
- Eviter la consommation d'alcool
- Lutte contre l'excès pondérale
- Corriger l'insulino-résistance
- Arrêt du tabac
- Observance de la bithérapie

Recommandations SNGE . Mars 2009

